



TITLE:

不斉相間移動触媒を用いた効率的
反応系の構築と不斉芳香族求核置
換反応の開発(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

山本, 憲一郎

CITATION:

山本, 憲一郎. 不斉相間移動触媒を用いた効率的反応系の構築と不斉芳香族求核置換反応の開発. 京都大学, 2018, 博士(理学)

ISSUE DATE:

2018-05-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.r13190>

RIGHT:

学位規則第9条第2項により要約公開

(続紙 1)

| | | | |
|--|--------------------------------------|----|--------|
| 京都大学 | 博 士（理 学） | 氏名 | 山本 憲一郎 |
| 論文題目 | 不斉相間移動触媒を用いた効率的反応系の構築と不斉芳香族求核置換反応の開発 | | |
| <p>（論文内容の要旨）</p> <p>相間移動触媒を用いた反応は水の存在下、温和な条件で行うことが可能であり、非金属系であるにもかかわらず、高い活性が期待できることから、環境調和型の反応プロセスとして盛んに研究が行われている。しかしながら、数多くの不斉相間移動触媒が開発されてきたにもかかわらず、その触媒活性は未だ満足のいくものではなかった。そこで申請者は、キラル相間移動触媒の反応機構を考察することで、アキラルな相間移動触媒が助触媒として機能し、アキラル相間移動触媒を添加することで反応速度が劇的に向上するという知見を見出した。</p> <p>一方、光学活性相間移動触媒を用いた不斉炭素－炭素結合形成反応の基質適用範囲は限られており、未だその有用性を十分に引き出されているとは言い難い状況にあった。実際、これまで報告されている相間移動触媒反応はsp^3炭素とsp^3炭素の結合形成反応がほとんどであった。そこで申請者は、sp^2炭素を有する代表的化合物群である芳香環を相間移動触媒反応で導入する研究に取り組んだ。その結果、相間移動条件下で不斉芳香族求核置換反応を行うことで、カルボニル化合物に直接芳香環を導入することに成功した。以下にその概略を示す。</p> <p>① 申請者は、グリシン <i>tert</i>-ブチルエステルベンゾフェノンシッフ塩基の不斉アルキル化反応において、キラル相間移動触媒とともにアキラル相間移動触媒を用いることで反応速度が劇的に向上することを見出した。さらに、アキラル相間移動触媒を添加することで、キラル相間移動触媒をわずか 0.05 mol% しか用いなくても、従来の単独でキラル相間移動触媒を 1 mol% 用いた場合と比較して、エナンチオ選択性を損なうことなく高収率で生成物を得ることに成功した。</p> <p>② 申請者は、C_2対称なキラルアンモニウム塩存在下、アラニン<i>tert</i>-ブチルエステル<p>-クロロベンズアルデヒドイミンに対し、ニトロ基で活性化された芳香族化合物と反応させることで、芳香族求核置換反応が高エナンチオ選択的に進行することを見出した。この研究を行うことで、合成化学的に高い価値を有しているα位に芳香族置換基を有するα,α-二置換-α-アミノ酸の効率的合成法の開発に成功した。</p><p>③ 申請者は、上記の芳香族求核置換反応において、電子豊富な芳香環を導入できない、という課題に対し、アレーンクロム錯体を求電子剤として用いることでこれを解決し、電子豊富な芳香環を持つα-アミノ酸誘導体の高エナンチオ選択的な合成に成功した。</p><p>④ 申請者は、医薬分野や材料科学の分野で有用なキラルなトリアリールメタン誘導体の合成法として、3-アリールオキシインドール誘導体に着目し、上記の相間移動触媒を用いた不斉芳香族求核置換反応を応用した。その結果、相間移動触媒条件下、3-アリールオキシインドール誘導体に対し芳香族求核置換反応を行ったところ、全て炭素で置換された4置換炭素を持つ光学活性なトリアリールメタンを効率的に合成する方法を開発した。この反応は、新しく設計したウレア基を持つ光学活性4級ホスホニウム塩を用いることで効果的に促進され、良好なエナンチオ選択性で光学活性なトリアリールメタンを得ることに成功した。</p></p> | | | |

(論文審査の結果の要旨)

申請者は、アキラルな相間移動触媒が助触媒として機能することを見出し、アキラル相間移動触媒を添加することで反応速度を劇的に向上させることに成功している。また、これまでにほとんど報告の無い、相間移動条件下におけるカルボニル化合物の α -アリール化という挑戦的な課題に対し、電子不足な芳香環に対する芳香族求核置換反応により目的生成物を得る手法を確立し、不斉相間移動触媒反応における新たな可能性を切り開いた。

第二章では、グリシン $tert$ -ブチルエステルベンゾフェノンシッフ塩基の不斉メチル化反応において、アキラルな相間移動触媒として汎用される18-クラウン-6-エーテルを用いることで、反応速度が向上することを見出している。さらに、この知見をもとに、アキラルな相間移動触媒を添加することで、エナンチオ選択性を損なうことなくキラル相間移動触媒の触媒量を0.05 mol%まで低減することに成功している。本研究は、キラル相間移動触媒を用いた反応の効率的反応系を構築しており、有機合成上価値が高い。

第三章および第四章では、アミノ酸誘導体に対する不斉芳香族求核置換反応により、相間移動条件下におけるカルボニル化合物の α -アリール化を達成している。申請者は、電子不足な芳香族化合物に対するアラニン $tert$ -ブチルエステル p -クロロベンズアルデヒドイミンの不斉芳香族求核置換反応において、ビフェニル型キラル相間移動触媒を用いることで高エナンチオ選択的に α 位にアリール基を有する α,α -二置換- α -アミノ酸を得ることに成功している。さらに申請者は、芳香族求核置換反応において電子供与性基が置換したアリール基をカルボニル化合物の α 位に導入できない、という課題に対し、トリカルボニルクロム基が η^6 配位したアレーンクロム錯体を用いることにより、電子豊富な芳香環を持つ α -アミノ酸誘導体を高エナンチオ選択的に得る手法を確立している。本反応は、電子豊富な芳香環に対して芳香族求核置換反応は起こらないという一般的な課題を、不斉反応において解決しており、学術的に価値があると言える。

第五章では、第三章の反応系を3-アリールオキシインドールに適用することで、全て炭素で置換された4置換炭素を有するキラルトリアリールメタン誘導体の新規合成法を開発している。この際、申請者は基質認識部位としてウレア基を導入した新規なキラルホスホニウム塩を設計および合成し、目的生成物を高収率、高エナンチオ選択性で得ることに成功している。本反応系で得られる化合物は、不斉相間移動触媒反応で最も一般的なアルキル化反応では合成できないため、有機合成上価値が高い。

よって、本論文は博士(理学)の学位論文として価値あるものと認める。また、平成30年3月2日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

なお、本論文は、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては、当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。

要旨公表可能日： 年 月 日以降